

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

[11] JP 4-41422 A

[43] Publication Date: February 12, 1992

[54] Title of the Invention:

LARGE INTESTINAL DISSOCIATIVE HARD CAPSULES

[21] Japanese Patent Application No. 2-145678

[22] Filing Date: June 4, 1990

[71] Applicants: Aicello Chemical Co., Ltd. et al.

[72] Inventors: T. SUZUKI et al.

\* \* \* \* \*

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-41422

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)2月12日

A 61 K 9/48  
// C 08 B 37/08

B 7624-4C  
A 7624-4C

審査請求 有 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 大腸内崩壊性硬質カプセル

⑯ 特 願 平2-145678

⑰ 出 願 平2(1990)6月4日

⑱ 発 明 者	鈴 木 勉	愛知県豊橋市東岩田1丁目12-7
⑱ 発 明 者	間 人 健一	愛知県豊橋市三本木町字新東上58-3
⑱ 発 明 者	松 本 隆 幸	愛知県豊橋市住吉町200
⑱ 発 明 者	東 出 年 弘	愛知県豊橋市新栄町字新田中23
⑱ 発 明 者	藤 井 尊	徳島県鳴門市撫養町木津1093
⑲ 出 願 人	アイセロ化学株式会社	愛知県豊橋市石巻本町字越川45番地
⑲ 出 願 人	帝國製薬株式会社	香川県大川郡大内町三本松567番地
⑳ 代 理 人	弁理士 藤野 清也	

明 細 書

1. 発明の名称

大腸内崩壊性硬質カプセル

2. 特許請求の範囲

1重量%酢酸水溶液に1重量%濃度で溶解した溶液の20℃における粘度が100cps以下、脱アセチル化度が60モル%以上98モル%以下であるキトサンを主剤とするカプセルの表面に、pHが5以上の液に可溶な重合体の被覆層を有することを特徴とする大腸崩壊性硬質カプセル。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は硬質カプセル、さらに詳しくは経口投与した場合、口腔から小腸までの消化器内では崩壊せず、大腸においてはじめて崩壊して内包した薬剤を放出する大腸崩壊性硬質カプセルに関するものである。

(従来の技術)

従来より、主として苦みや刺激性の強い薬剤を

内服し易くする目的で、ゼラチンを基剤とする硬質カプセルが使用されている。また、これらのカプセルは胃で溶解する通常の胃溶解性硬質カプセルと、胃では溶解せずに小腸において溶解する腸溶性硬質カプセルに大別できる。腸溶性硬質カプセルとしては、ゼラチンを基剤とするカプセルの表面をアルカリ可溶性重合体で被覆したもの、あるいは、アルカリ可溶性重合体そのものを基剤としたもの等が知られている。これらは、いずれも消化器内のpHの差によるカプセルの溶解性の差を利用したものであり、即ちpH1~3の強酸性の胃内では溶解しないが、pH7.5~9.3の弱アルカリ性の十二指腸あるいは空腸、回腸の小腸内で溶解するものである。

一方、最近になって、今まで消化器系での吸収は困難であるとされていたインシュリンのようなペプチドが、結腸、直腸の大腸においては極めて効率良く吸収されることが明らかになった。しかしながら、通常のゼラチンカプセルに内包して

ペプチド製剤を単純に経口投与した場合には、ゼラチンカプセルが胃内で溶解して薬剤が放出され、ペプチドが化学的に不安定であるため、胃内で分解し大腸に至までの間にその効力を失ってしまう。また、前述のような腸溶性カプセルに内包しても、これからのカプセル製剤は胃の通過は可能となるが、3～10時間の滞留時間となる十二指腸および小腸内では比較的容易に溶解するため、ここで薬剤が放出され、一部は分解されるので大腸へ薬剤を搬送することはできない。現在、以上のような問題を解決できるカプセルは知られていない。

(発明が解決しようとする課題)

本発明では、上記のように化学的に不安定で大腸での吸収性の高い薬剤を、確実に大腸に搬送する事が可能な、大腸崩壊性硬質カプセルを提供することを課題とするものである。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、上記課題を達成すべく鋭意検討

シ、脱アセチル化度が60モル%に満たない場合にも、酸溶液への溶解性が劣るためにカプセルの成形性が悪化する。さらに、いずれの場合にも大腸内体液のpHでカプセルの溶解性や大腸に生存する微生物や酵素による分解性が悪いために薬剤の放出を可能とするための崩壊が達成されない。一方、脱アセチル化度が98モル%を超えるとキトサンの結晶性が高くなり、この場合も前述と同様な理由で大腸崩壊性が著しく低下するので使用できない。

本発明でキトサンのカプセル表面を被覆する、pHが5以上の液で可溶な重合体は、カプセルに耐胃液性を付与することを目的とし、従来の腸溶性カプセルあるいは錠剤の被覆に使用されている重合体が使用できる。このような重合体としては、例えば、メタアクリル酸-メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸-アクリル酸エチル共重合体等のアニオン型アクリル樹脂、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセチートサクシネー

した結果、1重量%の酢酸水溶液に1重量%濃度で溶解した溶液の20℃における粘度が100cP以下、脱アセチル化度が60モル%以上98モル%以下であるキトサンを主剤とするカプセルの表面に、pHが5以上の液で可溶な重合体の被覆層を有することを特徴とするカプセルが、大腸崩壊性硬質カプセルとして最適であることを見だし、本発明を完成するに至った。

キトサンは、カニ、エビ等の甲殻類の外殻に多量に含有されているキチンを、濃アルカリ中で処理し、アセチル基を完全にあるいは部分的に脱アセチル化したものであるが、本発明では、1重量%の酢酸水溶液に1重量%濃度で溶解した溶液の20℃における粘度が100cP以下、かつ、脱アセチル化度が60モル%以上であるものに限定して使用される。1重量%溶液の粘度が100cPを超えるキトサンを用いた場合には、カプセルの成形に用いる溶液の濃度が極めて低いものとなり、成形が著しく困難となる。また、キトサ

ト、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等を例示することができる。

本発明による大腸崩壊性硬質カプセルを製造するには、まず、キトサンを酢酸、蟻酸等の酸溶液に溶解してキトサン溶液を調製し、そこに先端がカプセルの形状を有する棒状の型を浸漬し、一定速度で引き上げ、熱風乾燥後カプセルを型より抜き取り、所望の寸法に切断してキトサンのカプセルを成形する。こうして成形したキトサンカプセルは、弱アルカリ性である十二指腸および小腸内では溶解することはないが、乾燥成形後のカプセルを苛性ソーダ、苛性カリ、炭酸ソーダ等のアルカリ溶液に短時間浸漬して遊離の酸を中和するためのアルカリ処理を行うことによって耐水強度を高めることが望ましい。アルカリ処理を行うには、このほか、上記カプセル成形工程において、型をキトサン溶液から引き上げた後、続いてアルカリ溶液に浸漬することによっても行うこともでき、この方法によると工程の短縮が達成できる。また、

キトサン中には必要により、着色剤、遮光剤、香料等を通宜添加しても良い。さらに、大腸での崩壊性を高めるために、でん粉、加工でん粉、オリゴ糖のような多糖類等を添加したり、カプセルの剛性を高めるために無機や有機のフィラーを混合することも可能である。

このようにして成形したキトサンのカプセルに、次は耐胃液性を付与するために、表面にpHが5以上の液で可溶性重合体の被覆を施し、本発明の大腸崩壊性硬質カプセルは完成する。耐胃液性の被覆を行うには、製剤の表面コートに通常使用されているスプレーコーターが最も適するが、デップコート法も適用できる。また、耐胃液性の被覆を行うのは、ボディーおよびキャップ単体の状態で行っても良いが、薬剤を内包しボディーおよびキャップを組み合わせた後に行った方が、シールを完全にするために好ましい。

以上のようにして作成した硬質カプセルが、大腸において崩壊する機構は詳細には明らかでない

浸漬しゆっくりと引き上げた後、次に2%の苛性ソーダ溶液に1分間浸漬した後、70℃で20分間熱風乾燥してキトサнкаプセルを作成した。カプセルの膜厚は全域にわたり約70μmであった。

まず、このカプセルの大腸内細菌による崩壊性試験を実施した。試験細菌にはヒト大腸における優先菌種である*Bacteroides Vulgatus* IF0 14291を用い、この菌をシステイン・チオグリコール酸含有生理食塩水に懸濁した液に、上記キトサнкаプセルに赤色染料であるコンゴレッドを充填してボディーとキャップの接合部をカプセル成形に用いたキトサン溶液でシールしたものを投入し、37℃にて9時間嫌気条件で振とうした。その結果、3時間後には懸濁液中に染料の溶出が認められ、6時間後にはカプセルの崩壊が確認された。また、比較のため菌を懸濁しないチオグリコール酸システイン含有生理食塩水で同様の試験を行ったところ、9時間後においても染料の溶出、カプセルの崩壊は認められず、キトサнкаプセルが大

が、大腸に多数存在する嫌気性微生物、あるいはリゾチーム等酵素によってキトサンが分解されて強度低下をきたし、大腸の蠕動運動によって崩壊するものと思われる。

本発明の大腸崩壊性硬質カプセルを用いれば、今まで注射法によってのみ投与が可能であった、たとえばペプチド系の薬剤が経口投与可能となり、カプセル化薬剤の除菌性による薬剤の持続性が得られるばかりでなく、注射による患者の負担を著しく軽減することが可能となりきわめて有用である。

以下に実施例を示し、本発明およびその効果を具体的に説明する。

#### 実施例1

1重量%の酢酸水溶液に1重量%濃度で溶解した溶液の20℃における粘度が8cpsであり、脱アセチル化度が82モル%であるキトサン11gを4重量%の酢酸水溶液85gに溶解し、カプセル成形用原液とした。この原液にカプセルの型を

腸内細菌によって崩壊されることが明らかとなった。

次に、キトサнкаプセルに硫酸バリウム粉末を充填後、上記と同様にシールを行い、その後pHが6以上の液に可溶のメタアクリル酸-メタアクリル酸メチル共重合体(オイドラギットL)10g、ヒマシ油2gをエタノール90gに溶解した溶液に浸漬して、表面に耐胃液性コートを行った。このカプセルをイヌの胃内に投与し、経時的に軟X線写真撮影を行い、カプセルの崩壊位置を調査した。その結果、カプセルは投与4時間後に胃内を通過し小腸上部に移行、さらに10~12時間後に大腸に達するまではカプセルの崩壊はみとめられなかった。そして、投与20時間後には硫酸バリウムの像が分散し、カプセルが崩壊したことを確認した。

#### 実施例2

1重量%の酢酸水溶液に1重量%濃度で溶解した溶液の20℃における粘度が33cpsであり

特開平4-41422(4)

、脱アセチル化度が76モル%であるキトサンに、加熱溶解したばれいしょでん粉をキトサン100重量部に対し30重量部添加した組成のカプセルを、実施例1の成形方法に準じて作成した。

このカプセルの大腸内細菌による崩壊性試験を実施例1と同様に行ったところ、2時間後に染料の溶出が見られ、6時間後にカプセルの崩壊を確認した。

また、イヌを用いたカプセルの崩壊位置の調査では、投与16時間後大腸においてはじめてカプセルの崩壊が観察された。

比較例1

1重量%の酢酸水溶液に1重量%濃度で溶解した溶液の20℃における粘度が1500cpsであり、脱アセチル化度が85モル%であるキトサンでカプセルを成形するため、このキトサンを酢酸水溶液に溶解したところ、成形可能な粘度範囲での最高濃度は1.7重量%あった。この溶液を成形原液としてカプセルを作成したところ、型の

浸漬・引き上げ・乾燥の工程が一度では膜厚の非常に薄いカプセルしか得られず、形状保持のできる硬質カプセルを得るためには、同工程を数回繰り返して行わなければならない、成形効率は甚だ悪く、膜厚も不均一なものであった。

このカプセルの大腸内細菌による崩壊性試験を実施例1と同様に行ったところ、9時間後にも染料の溶出、カプセルの崩壊は認められず、また、イヌを用いた経口投与試験においても、消化管内での崩壊は認められなかった。

比較例2

1重量%の酢酸水溶液に1重量%濃度で溶解した溶液の20℃における粘度が36cpsであり、脱アセチル化度が99モル%であるキトサンを用い、実施例1の成形方法に準じてカプセルを作成した。

このカプセルの大腸内細菌による崩壊性試験を実施例1と同様に行ったところ、9時間後にも染料の溶出、カプセルの崩壊は認められず、また、

イヌを用いた経口投与試験においても、消化管内での崩壊は認められなかった。

比較例3

市販のゼラチン硬質カプセルに硫酸バリウムを充填し、表面に実施例1と同様に耐胃液性の被膜を形成させたものについて、イヌを用いた経口投与試験を行った。その結果、カプセルは胃内では崩壊しないものの、投与5時間後には十二指腸内で崩壊した。

出願人 アイセロ化学株式会社  
帝國製薬株式会社  
代理人 藤野清也  
宮田広登

手続補正書

平成2年4月19日

特許庁長官 植田 敏 殿

1. 事件の表示 平成2年特許願第145678号

2. 発明の名称 大腸崩壊性硬質カプセル

3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人

名 称 アイセロ化学株式会社 (ほか1名)

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区麹町5丁目4番  
クロスサイド麹町ビル7階  
郵便番号102 電話 288-2791~2792

氏 名 (9094) 弁理士 藤 野 清 也

住 所 同 上

氏 名 (7027) 弁理士 宮 田 広 登

5. 補正命令の日付 自 発

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象 願書及び明細書

2. 9.27

特許庁  
2-7-20

特開平4-41422(5)

手続補正書

平成2年9月27日

特許庁長官 植松 敏 殿



8. 補正の内容

- (1) 願書及び明細書中、発明の名称の間に「大腸内崩壊性硬質カプセル」とあるを「大腸崩壊性硬質カプセル」と補正する。
- (2) 明細書の第3頁第4行に「至までの」とあるを「至るまでの」と補正する。
- (3) 明細書の第5頁第4行に「PH」とあるを「pH」と補正する。
- (6) 明細書の第6頁第10行に「十二脂腸」とあるを「十二指腸」と補正する。
- (7) 明細書の第8頁第2行に「リゾチーム等酵素」とあるを「リゾチーム等の酵素」と補正する。

1. 事件の表示 平成2年特許願第145678号

2. 発明の名称 大腸崩壊性硬質カプセル

3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人

名 称 アイセロ化学株式会社

(ほか1名)

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区鶴町5丁目4番

クロスサイド鶴町ビル7階

郵便番号102 電話 288-2791~2792

氏 名 (9094) 弁理士 藤 野 清 也

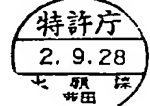
住 所 同 所

氏 名 (7027) 弁理士 宮 田 広 登

5. 補正命令の日付 自 発

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象 明細書



8. 補正の内容

- (1) 明細書中、第7頁3行の「高めるために、」の次に「セルロース系粉末、」を加入する。